

C4 13

B

14



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 286 813
A2

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 88102971.4

Int. Cl.⁴ C07K 5/02, C07D 403/12,
C07D 239/92, A61K 37/64,
A61K 31/395, //(C07D403/12,
239:00,233:00)

Anmeldetag: 29.02.88

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

Priorität: 12.03.87 DE 3707879
02.07.87 DE 3721855

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.10.88 Patentblatt 88/42

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit
beschränkter Haftung
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt(DE)

Erfinder: Gante, Joachim, Dr.
Stormstrasse 4
D-6100 Darmstadt 12(DE)
Erfinder: Raddatz, Peter, Dr.
Grafenstrasse 37
D-6100 Darmstadt(DE)
Erfinder: Sombroek, Johannes, Dr.
Robert-Koch-Strasse 32
D-6100 Darmstadt 13(DE)
Erfinder: Schmitges, Claus-J., Dr.
Karolinger Strasse 5
D-6114 Gross-Umstadt(DE)
Erfinder: Minck, Klaus Otto, Dr.
Büchestrasse 8
D-6105 Ober-Ramstadt(DE)

Renin Inhibierende Aminosäurederivate.

Neue Aminosäurederivate der Formel I



worin

X, Z, R², R³, R⁴, R⁵, E, R⁶, D und n die in Patentans-
pruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sowie ihre Salze hemmen die Aktivität des men-
schlichen Plasminarens.

EP 0 286 813 A2

88/39

DE 3721 855

BEST AVAILABLE COPY

Xerox Copy Centre

Aminosäurederivate

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der Formel I



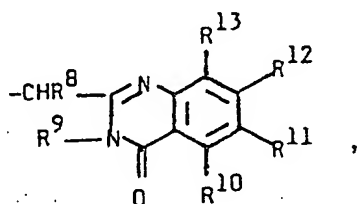
worin

X H, $R^1-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^1-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^1-C_mH_{2m}-CO-R^1-SO_2-$ oder $(R^1-C_mH_{2m})_x-(T)_x-C_1H_{21}-L-$ ($R^7-C_6H_{20}$)- $C_1H_{21}-CO-$.

Z 0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, Ile, Leu, tert.-Leu, Lys, Met, α Nal, β Nal, Nbg, Nie, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Tic, Trp, Tyr und Val.

E 0 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu, Met, Nie, Phe, Trp, Tyr und Val.

D $-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-C_7H_{22}-SO_2-R^{14}$, einen durch eine oder zwei $R^{14}-SO_2$ -Gruppen oder eine $R^{14}-CO$ -Gruppe oder eine $(R^{14})_2-PO$ -Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Atom substituierten Phenyl- C_7H_{27} -, Furyl- C_7H_{27} -, Thienyl- C_7H_{27} -oder Pyridyl- C_7H_{27} -Rest oder



R^1 , R^3 , R^7 und R^8

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen.

R^2 , R^5 und R^6

jeweils H oder A.

R^4 (H, OH), (H, NH_2) oder = O.

R^9 H, NH_2 , NHA oder NA_2 .

R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13}

jeweils H, Hal, OH, OA, NH_2 , SH, SA, SO_2NH_2 , CF_3 , CN, COOH oder COOA.

5

R^{14} OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl) $_2$ mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHA r oder NHHet.

10

L CH oder N.

T O, S, NH oder NA.

15

n 1 oder 2.

m, p, r und t

jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5.

20

x 0 oder 1.

y 0, 1 oder 2.

25

z 2, 3, 4, 5 oder 6

Ar unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF_3 , OH, H_2NSO_2 und oder NH_2 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl.

30

Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF_3 , HO, O_2N , Carbonylsauerstoff, H_2N , HAN, A_2N , AcNH, AS, ASO, ASO_2 , HOOC, AOOC, CN, H_2NCO , H_2NSO_2 , ASO_2NH , Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können.

35

40

Hal F, Cl, Br oder J.

45

Ac A-CO-, Ar-CO- oder A-NH-CO-.

-alkyl- eine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen und

50

A Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten.

worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können.

sowie deren Salze

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A-77028 bekannt

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem hemmen sie die Aktivität des menschlichen Plasminogen. Diese Wirkung kann z. B. nach der Methode von F. Fyhrquist et. al., Clin Chem 22, 250-256 (1976), nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindungen sehr spezifische Hemmer des Renins sind, (b) die Hemmung anderer Aspartylproteinasen (z. B. Pepsin und Kallhepsin D) sind in der Regel wesentlich höhere Konzentrationen dieser Verbindungen notwendig.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus. Außerdem können die Verbindungen zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, um bei Patienten mit Hypertonie oder Hyperaldosteronismus den möglichen Beitrag der Reninaktivität zur Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands zu bestimmen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste $-NR-R'-CO-$, in der Regel $-NH-CH(R)-CO-$ (wobei R, R' und R' die für jede Aminosäure bekannte spezifische Bedeutung haben) folgender Aminosäuren:

Abu	2-Aminobuttersäure
Ada	3-Adamantylalanin
Ala	Alanin
α Ala	α -Alanin
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
Bia	3-(2-Benzimidazolyl)-alanin
Cal	3-Cyclohexylalanin
Dab	2,4-Diaminobuttersäure
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
His	Histidin
H(imi)-Alkyl-His	in Texter β -Stellung des Imidazolrings durch A substituiertes Histidin
Ile	Isoleucin
Leu	Leucin
tert-Leu	tert-Leucin
Lys	Lysin

Met	Methionin
α Nal	α -Naphthylalanin
β Nal	β -Naphthylalanin
Nbg	(2-Norbornyl)-glycin
Nio	Norleucin
N-Mo-His	N-Methyl-histidin
N-Mo-Pho	N-Methyl-phenylalanin
Orn	Ornithin
Pho	Phenylalanin
Pro	Prolin
Ser	Serin
Thr	Threonin
Tic	Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
Val	Valin

Formel bedeutet nachstehend:

BOC	tert.-Butoxycarbonyl
mu-BOM	Benzyloxymethyl in 1-Stellung des Imidazolrings
CBZ	Benzyloxycarbonyl
DNP	2,4-Dinitrophenyl
mu-DNP	2,4-Dinitrophenyl in 1-Stellung des Imidazolrings
ETNC	N-Ethylcarbamoyl
ETOC	Ethoxycarbonyl
FMOC	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
IPNC	N-Isopropylcarbamoyl
IPOC	Isopropoxycarbonyl
MC	Morpholinocarbonyl
OMe	Methylester
OEI	Ethylester
PBB	4-Phenyl-2-benzylbutyryl
POA	Phenoxycetyl
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

Solern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Die L-Formen sind bevorzugt. Sofern nachstehend einzelne Verbindungen aufgeführt sind, so beziehen sich die Abkürzungen dieser Aminosäuren jeweils auf die L-Form, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvatisierenden oder hydrolisierenden Mittel in Freiheit setzt.

oder daß man eine Carbonsäure der Formel II

X-G¹-OH II

worin G¹

- (a) Z¹.
- (b) Z.
- (c) Z-W.
- (d) Z-W-E¹.
- (e) Z-W-E und

W -NR²-CHR³-CR⁴-(CHR⁵)_n-CO-bedeutet

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G² III

worin

G²

- (a) -Z²-W-E-NR⁶-D.
- (b) -W-E-NR⁶-D.
- (c) -E-NR⁶-D.
- (d) -E²-NR⁶-D.
- (e) -NR⁶-D, E¹ + E² zusammen E und

Z¹ + Z² zusammen Z bedeuten

umsetzt.

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, R⁴ = (H, OH) oder (H, NH₂), ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R⁴ = O, reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter X, Z, E, D, R¹ bis R⁴, L, T, m, n, p, r, t, x, y, z, Ar, Het, Hal, Ac, A, G¹, G², E¹, E², Z¹, Z² und W die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1 - 8, vorzugsweise 1,2,3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-

Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend bedeutet Cycloalkyl-alkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentylethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentylmethyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexylmethyl.

Bicycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1- oder 2-Dekalyl, 2-Bicyclo[2.2.1]heptyl oder 6,6-Dimethyl-2-bicyclo[3.1.1]heptyl.

Tricycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1-Adamantyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Ac bedeutet vorzugsweise A-CO-wie Acetyl, Propionyl oder Butyryl, Ar-CO-wie Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, A-NH-CO-wie N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl.

Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Sulfamoylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend bedeutet Ar-alkyl vorzugsweise Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Tolyloethyl, o-, m- oder p-Ethylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Ethylphenylethyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Methoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Fluorphenylethyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Chlorphenylethyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Bromphenylethyl, o-, m- oder p-Jodbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Jodphenylethyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Hydroxybenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzyl, 1- oder 2-Naphthylmethyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrryl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-

yl, 1-oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4-oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3-oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3-oder -4-yl, 2-, 3-, 4-, 5-oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3-oder 4-4H-Thiopyranyl, 3-oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4-oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4-oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Chinazolyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4-oder -5-furyl, Tetrahydro-2-oder -3-furyl, Tetrahydro-2-oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder -5-pyrryl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder -5-pyrryl, 1-, 2-oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2-oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3-, oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Piperidinyl, 2-, 3-oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3-oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4-oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4-oder -5-pyrimidyl, 1-, 2-oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-oder 8-isochinolyl.

Die heterocyclischen Reste können auch wie angegeben substituiert sein. Het kann also bevorzugt auch bedeuten: 2-Amino-4-thiazolyl, 4-Carboxy-2-thiazolyl, 4-Carbamoyl-2-thiazolyl, 4-(2-Aminoethyl)-2-thiazolyl, 2-Amino-5,6-dimethyl-3-pyrazinyl, 4-Carbamoylpiperidino, ferner z. B. 3-, 4-oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Styryl-2-furyl, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 5-Phenyl-2-oder -3-thienyl, 1-, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-pyrryl, 1-Methyl-4-oder -5-nitro-2-pyrryl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrryl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4-oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 2-oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2-oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5-oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2-oder 3-Methyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5-oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6-

Chlor-3-pyridyl, 2-oder 3-Chlor-4-pyridyl, 2,6-Dichlorpyridyl, 2-Hydroxy-3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl (= 1H-2-Pyridon-3-, -4-, -5-oder -6-yl), 5-Phenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 5-p-Methoxyphenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridyl, 2-Hydroxy-4-amino-6-methyl-3-pyridyl, 3-N'-Methylureido-1H-4-pyridon-5-yl, 4-Methyl-2-pyrimidyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl, 2-, 5-oder 6-Methyl-4-pyrimidyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidyl, 2,6-Dihydroxy-4-pyrimidyl, 5-Chlor-2-methyl-4-pyrimidyl, 2-Methyl-4-amino-5-pyrimidyl, 3-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 7-Methyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5-oder -6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5-oder -6-benzimidazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Hydroxy-2-chinolyl.

R¹ und R² bedeuten vorzugsweise A, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, weiterhin vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.

R³, R⁵ und R⁶ bedeuten vorzugsweise H oder Methyl, ferner Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl.

R³ bedeutet vorzugsweise Cyclohexylmethyl, ferner bevorzugt A, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, Isopentyl (3-Methylbutyl) oder 2-Methylbutyl, Phenyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, 2-Cyclohexylethyl, Bicyclo[2,2,1]heptyl-2-methyl oder 6,6-Dimethylbicyclo[3,1,1]heptyl-2-methyl.

R⁴ ist vorzugsweise (H, OH).

R⁵ ist vorzugsweise Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder Benzyl, ferner bevorzugt H, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclohexylmethyl.

R⁶ ist vorzugsweise H oder NH₂.

R¹⁰ und R¹³ sind vorzugsweise H.

R¹¹ ist vorzugsweise H oder SO₂NH₂.

R¹² ist vorzugsweise H oder Cl.

R¹⁴ ist vorzugsweise NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, ferner bevorzugt 2-Thiazolylamino, 3-Isioxazolylamino, 5-Methyl-3-isioxazolylamino, 3,4-Dimethyl-5-isioxazolylamino, 2-Pyrimidylamino, 4-Methyl-2-pyrimidylamino, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidylamino oder 2,6-Dimethyl-4-pyrimidylamino.

L ist vorzugsweise CH.

T ist vorzugsweise O oder S.

Die Parameter m, p, r und l sind vorzugsweise 0, 1 oder 2; n ist vorzugsweise 1; x ist vorzugsweise 0; y ist vorzugsweise 0 oder 1; z ist vorzugsweise 2.

X bedeutet vorzugsweise H, POA, Alkanoyl wie ETOC, IPOC oder BOC, CBZ, Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Isobutyryl, Cycloalkylcarbonyl wie Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl, Aroyl wie Benzoyl, Arylalkanoyl wie Phenylacetyl, 2-oder 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 2-Benzyl-3-phenylpropionyl, PBB, 2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl, 2-(2-Naphthylmethyl)-

4-phenylbutyryl, 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Fluorphenylpropionyl, 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Chlorphenylpropionyl, Cycloalkylalkanoyl wie Cyclohexylacetyl, 2-oder 3-Cyclohexylpropionyl, N-Alkylcarbamoyl wie ETNC oder IPNC, MC. Besonders bevorzugte Reste X sind BOC und MC, weiterhin ETOC, IPOC, ETNC, IPNC und PBB, ferner H, POA, 4-Phenylbutyryl, 2-Benzyl-3-phenylpropionyl, 2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl, 2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl und CBZ. Eine weitere Gruppe besonders bevorzugter Reste X entspricht der Formel $R^0\text{-CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$, worin R^0 Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1-8 C-Atomen bedeutet.

Z bedeutet vorzugsweise 2, aber auch 0 oder 1, weiterhin 3 oder 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, insbesondere eine der Gruppen Gly, His, Phe-Gly, Phe-His, Pro-Phe-His oder His-Pro-Phe-His, ferner bevorzugt eine der Gruppen Abu, Ada, Asn, Bia, Cal, Gln, N-(im)-Methyl-His, Leu, α Nal, β Nal, Nle, Phe, Trp, Tyr, Abu-His, Ada-His, Ala-His, Ala-Phe, Arg-His, Asn-His, Bia-His, Cal-His, Dab-His, Glu-His, Gly-His, His-His, Ile-His, Leu-His, tert.-Leu-His, Lys-His, Met-His, α Nal-His, β Nal-His, Nbg-His, Nle-His, (N-Me-His)-His, (N-Me-Phe)-His, Orn-His, Phe-Abu, Phe-Ada, Phe-Ala, Phe-Arg, Phe-Asn, Phe-Bia, Phe-Cal, Phe-Dab, Phe-Gln, Phe-Glu, Phe-(N-im-Methyl-His), Phe-Ile, Phe-Leu, Phe-tert.-Leu, Phe-Lys, Phe-Met, Phe- α Nal, Phe- β Nal, Phe-Nbg, Phe-Nle, Phe-(N-Me-His), Phe-(N-Me-Phe), Phe-Orn, Phe-Phe, Phe-Pro, Phe-Ser, Phe-Thr, Phe-Tic, Phe-Trp, Phe-Tyr, Phe-Val, Pro-His, Ser-His, Thr-His, Tic-His, Trp-His, Tyr-His, Val-His, ferner Ada-Phe-His, Pro-Ala-His, Pro-Ala-Phe, Pro-Phe-Ala, Pro-Phe-Phe, His-Pro-Ala-His, His-Pro-Ala-Phe, His-Pro-Phe-Ala, His-Pro-Phe-Phe, weiterhin Pro-Abu-His, Pro-Ada-His, Pro-Arg-His, Pro-Asn-His, Pro-Bia-His, Pro-Dab-His, Pro-Glu-His, Pro-His-His, Pro-Ile-His, Pro-Leu-His, Pro-tert.-Leu-His, Pro-Lys-His, Pro-Met-His, Pro-Nbg-His, Pro-Nle-His, Pro-(N-Me-His)-His, Pro-(N-Me-Phe)-His, Pro-Orn-His, Pro-Phe-Abu, Pro-Phe-Ada, Pro-Phe-Arg, Pro-Phe-Asn, Pro-Phe-Bia, Pro-Phe-Dab, Pro-Phe-Gln, Pro-Phe-Glu, Pro-Phe-(N-im-Methyl-His), Pro-Phe-Ile, Pro-Phe-Leu, Pro-Phe-tert.-Leu, Pro-Phe-Lys, Pro-Phe-Met, Pro-Phe-Nbg, Pro-Phe-Nle, Pro-Phe-(N-Me-His), Pro-Phe-(N-Me-Phe), Pro-Phe-Orn, Pro-Phe-Pro, Pro-Phe-Ser, Pro-Phe-Thr, Pro-Phe-Tic, Pro-Phe-Trp, Pro-Phe-Tyr, Pro-Phe-Val, Pro-Pro-His, Pro-Ser-His, Pro-Thr-His, Pro-Tic-His, Pro-Trp-His, Pro-Tyr-His, Pro-Val-His, His-Pro-Abu-His, His-Pro-Ada-His, His-Pro-Arg-His, His-Pro-Asn-His, His-Pro-Bia-His, His-Pro-Dab-His, His-Pro-Glu-His, His-Pro-His-His, His-Pro-Ile-His, His-Pro-Leu-His, His-Pro-tert.-Leu-His, His-Pro-Lys-His, His-Pro-Met-His, His-Pro-Nbg-His, His-Pro-Nle-His, His-Pro-(N-Me-His)-His, His-Pro-(N-Me-Phe)-His, His-Pro-Orn-His, His-

Pro-Phe-Abu, His-Pro-Phe-Ada, His-Pro-Phe-Arg, His-Pro-Phe-Asn, His-Pro-Phe-Bia, His-Pro-Phe-Dab, His-Pro-Phe-Gln, His-Pro-Phe-Glu, His-Pro-Phe-(N-im-Methyl-His), His-Pro-Phe-Ile, His-Pro-Phe-Leu, His-Pro-Phe-tert.-Leu, His-Pro-Phe-Lys, His-Pro-Phe-Met, His-Pro-Phe-Nbg, His-Pro-Phe-Nle, His-Pro-Phe-(N-Me-His), His-Pro-Phe-(N-Me-Phe), His-Pro-Phe-Orn, His-Pro-Phe-Pro, His-Pro-Phe-Ser, His-Pro-Phe-Thr, His-Pro-Phe-Tic, His-Pro-Phe-Trp, His-Pro-Phe-Tyr, His-Pro-Phe-Val, His-Pro-Pro-His, His-Pro-Ser-His, His-Pro-Thr-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Trp-His, His-Pro-Tyr-His, His-Pro-Val-His.

Falls X eine der Gruppen $R^0\text{-CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$ bedeutet, ist Z vorzugsweise Gly oder His.

E ist vorzugsweise abwesend oder bedeutet vorzugsweise Ile oder Leu, ferner bevorzugt Abu, Cal, Met oder Nle.

D ist vorzugsweise $\text{-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, -o-, -m-oder, insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCH}_3$, -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHHet}$, -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CONH}_2$, 5-Sulfamoyl-2-pyridyl, 2-oder 3-Sulfamoyl-5-thienyl, 3H-Chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸, 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸, 6-Aminosulfonyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸ oder 3-Amino-6-aminosulfonyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸.

Die Gruppe W bedeutet vorzugsweise $\text{-NH-CHR}^2\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$, insbesondere $\text{-NH-CH}(\text{Cyclohexylmethyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$ ("AHCP", abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-cyclohexylpentansäure), ferner $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cyclohexyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$ ("AHCH"; abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-6-cyclohexylhexansäure); $\text{-NH-CH}(\text{Isobutyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$ ("Sta"; abgeleitet von Statin) oder $\text{-NH-CH}(\text{Benzyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$ ("AHPP"; abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-phenylpentansäure). Die Gruppe W bedeutet ferner bevorzugt $\text{-NH-CHR}^3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$, insbesondere $\text{-NH-CH}(\text{Cyclohexylmethyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$ ("DACP"; abgeleitet von 3,4-Diamino-5-cyclohexylpentansäure), $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cyclohexyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$ ("DACH"; abgeleitet von 3,4-Diamino-6-cyclohexylhexansäure), $\text{-NH-CH}(\text{Isobutyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$ ("DAMH"; abgeleitet von 3,4-Diamino-6-methylheptansäure) oder $\text{-NH-CH}(\text{Benzyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$ ("DAPP"; abgeleitet von 3,4-Diamino-5-phenylpentansäure).

Die Gruppe W besitzt mindestens ein chirales Zentrum. In den Gruppen X, R⁵ und D können weitere chirale Zentren vorhanden sein. Die Verbindungen der Formel I können daher in verschiedenen - optisch-inaktiven oder optisch-aktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle

diese Formen. Falls W -NH-CHR³-CR⁴-CH₂-CO-mit R⁴ = (H, OH) oder (H, NH₂) bedeutet, sind die 3S-Hydroxy-4S-amino-Enantiomeren bzw. 3S,4S-Diamino-Enantiomeren bevorzugt. Wenn bei der Bezeichnung von Einzelsubstanzen nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Abkürzungen AHCP, AHCH, Sta, AHPP, DACP, DACH, DAMH und DAPP immer auf die 3S,4S-Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

in Ia

X H, BOC oder R⁹-CH(CH₂C₆H₅)-CO-bedeutet;

in Ib

X BOC bedeutet;

in Ic

Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His bedeutet;

in Id

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeutet;

in Ie

Z Phe-His bedeutet;

in If

-NR²-CHR³-CR⁴-(CHR⁵)_n-CO-(= W) AHCP bedeutet;

in Ig

E abwesend ist;

in Ih

R⁶ H bedeutet;

in Ii

X H, BOC oder R⁹-CH(CH₂C₆H₅)-CO-,

Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His,

W AHCP,

R⁶ H bedeuten und

E abwesend ist;

in Ij

X BOC,

Z Phe-His oder Phe-Gly,

W AHCP,

R⁶ H bedeuten und

E abwesend ist.

in Ik

X BOC und

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeuten;

in Il

X R⁹-CH(CH₂C₆H₅)-CO- und

Z Gly oder His bedeuten.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln:

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH₂-CHOH-CH₂OH, -p-C₆H₄-SO₂NH₂ oder

3-R⁹-5-R¹⁰-6-R¹¹-7-R¹²-8-R¹³-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH₂-CHOH-CH₂OH bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -p-C₆H₄-SO₂NH₂ bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D 3-R⁹-5-R¹⁰-6-R¹¹-7-R¹²-8-R¹³-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-,

R⁸ H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl, R⁹ H oder NH₂, R¹⁰ und R¹³ H, R¹¹ H oder SO₂NH₂ und R¹² H oder Cl bedeuten;

I⁰ sowie Ia⁰ bis II⁰, die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D 3H-Chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-und

R⁸ H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl bedeuten.

I⁰⁰ sowie Ia⁰⁰ bis II⁰⁰, die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D 3H-Chinazolin-4-on-1-yl-CHR⁸-oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR⁸-und

R⁸ sek.-Butyl oder Isobutyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A-45665, EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783) beschrieben sind, und zwar unter Reak-

tionen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I um-

setzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I erhalten, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino-und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer His-Gruppe eine N(im)-R¹⁵-His-Gruppe (wörin R¹⁵ eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOM oder DNP) enthalten, oder solche der Formel X-Z-NR²-CHR³-CH(NHR¹⁵)-(CHR⁵)_n-CO-E-NR⁶-D.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche der Formel X-Z-NR²-CHR³-CHOR¹⁶-(CHR⁵)_n-CO-E-NR⁶-D, worin R¹⁶ eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-(z. B. DNP), Aralkoxymethyl-(z. B. BOM) oder Aralkylgruppen (z. B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-6 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, ETOC, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Jodethoxycarbonyl;

Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind DNP und BOM, ferner CBZ, FMOC, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z. B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. auch nach der Festphasenmethode nach Merrifield.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z. B. bevorzugt mit 40 %iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid oder

mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-bis 20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z. B. auch mit einer etwa 3-bis 10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5-bis 10 %igem Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können auch durch direkte Peptidsynthese aus einer Carbonsäure (Formel II) und einer Aminkomponente (Formel III) erhalten werden. Als Carbonsäurekomponenten eignen sich z. B. solche der Teilformeln X-Z-OH, X-Z-W-OH oder X-Z-W-E-OH, als Aminkomponenten solche der Teilformeln H-W-E-NR⁵-D, H-E-NR⁶-D oder H-NR⁵-D. Die Peptidbindung kann aber auch innerhalb der Gruppe Z bzw. E geknüpft werden; dabei wird eine Carbonsäure der Formel X-Z'-OH bzw. H-Z-W-E'-OH mit einer Aminoverbindung der Formel H-Z''-W-E-NR⁶-D bzw. H-E''-NR⁶-D umgesetzt, wobei Z' + Z'' = Z bzw. E' + E'' = E ist. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie DCCl oder Dimethylaminopropylethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate III können z. B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B.

durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind großenteils bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden, z. B. den oben angegebenen Methoden der Peptidsynthese und der Abspaltung von Schutzgruppen, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben beschriebenen Methoden in Freiheit gesetzt werden.

So kann insbesondere eine Verbindung der Formel I, worin X von H verschieden ist, in eine Verbindung der Formel I (X = H) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Hydrogenolyse, falls X = CBZ ist, sonst durch selektive Solvolyse. Falls X = BOC ist, kann man z. B. mit HCl in Dioxan bei Raumtemperatur die BOC-Gruppe abspalten.

Weiterhin können z. B. Ketoverbindungen der Formel I (R⁴ = O) zu Verbindungen der Formel I (R⁴ = (H, OH)) reduziert werden, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie NaBH₄, das nicht gleichzeitig die Peptid-Carbonylgruppen reduziert, in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa -10 und +30°.

Ketoverbindungen der Formel I (R⁴ = O) können auch durch reduktive Aminierung in Verbindungen der Formel I (R⁴ = H, NH₂) übergeführt werden. Man kann ein- oder mehrstufig reduktiv aminieren. So kann man z. B. die Ketoverbindung mit Ammoniumsalzen, z. B. Ammoniumacetat, und NaCNBH₃ behandeln, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 50°, insbesondere zwischen 15 und 30°. Weiterhin ist es möglich, die Ketoverbindung zunächst mit Hydroxylamin in üblicher Weise in das Oxim zu überführen und dieses, z. B. durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel, zum Amin zu reduzieren.

Weiterhin ist es möglich, einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umzuwandeln. So kann man eine Säure verestern, z. B. mit Hilfe eines Alkohols der Formel A-OH oder eines Diazoalkans, z. B. Diazomethan, oder man kann einen Ester zur entsprechenden Säure verseifen, z. B. mit wässrig-dioxanischer Natronlauge bei Raumtemperatur. Ferner kann man z. B. einen Rest R³ = NH₂ durch Behandeln mit reduzierenden Mitteln in einen Rest R³ = H überführen, zweckmäßig mit Raney-Nickel in einem Alkohol wie Isopropanol bei Temperaturen zwischen 20 und 120°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbeden-

kliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensattresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen

sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-77026 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 100 mg und 30 g, insbesondere zwischen 500 mg und 5 g pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 2 und 600 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, neutralisiert, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation. $[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ in Methanol, c = 1.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 978 mg 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-N(imi)-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl-amino)-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on [2-[1S-(BOC-Phe-imi-DNP-His- Δ HCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"; erhältlich durch Reaktion von BOC-Leu-OH mit Anthranilsäuremethylester zu 2-(BOC-Leu-amino)-benzoesäuremethylester (Öl), Umsetzung mit Hydrazinhydrat zu 2-[1S-BOC-amino-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on (F. 110-115° (Zers.); $[\alpha]_{-47,1^\circ}$), 5 Std. kochen mit Raney-Ni in Isopropanol unter Bildung von 2-(1S-BOC-amino-3-methylbu-

tyl)-3H-chinazolin-4-on (F. 215° (Zers.); $[\alpha]$ -48,5°).
 Abspaltung der BOC-Gruppe mit 4n HCl in Dioxan
 zu 2-(1S-Amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on
 (Dihydrochlorid, F. 275° (Zers.); $[\alpha]$ -28,4°). Reak-
 tion mit BOC-AHCP-OH/DCCI/HOBt zu 2-(1S-BOC-
 AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on,
 Abspaltung der BOC-Gruppe und Kondensation mit
 BOC-imi-DNP-His-OH zu 2-(1S-BOC-imi-DNP-His-
 AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on, er-
 neute Abspaltung der BOC-Gruppe und Reaktion
 mit BOC-Phe-OH], 2 g 2-Mercaptoethanol, 20 ml
 DMF und 20 ml Wasser wird unter Rühren bei 20°
 mit wäßriger Na₂CO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt
 und 2 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbei-
 tung erhält man 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert.-
 butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-amino)-5-
 cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-
 chinazolin-4-on ["2-(1S-(BOC-Phe-His-AHCP-
 amino)-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on"], F. 147-
 149°.

Analog erhält man durch Spaltung der entspre-
 chenden imi-DNP-Derivate:

3-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol,
 F. 180-182°

3-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-propan-1,2-diol
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-ethansulfonamid,
 F. 182°

2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-ethansulfonamid
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonamid
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonamid
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonamid

N⁴-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile)-sulfanilamid, F. 182°

N⁴-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 146-
 147°

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-aminomethyl)-
 benzolsulfonamid, F. 227°

p-[2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-ethyl]-
 benzolsulfonamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid, F. 157°

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid, F. 168°
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-
 benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-furan-2-
 sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-furan-2-
 sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-2-
 sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-thiophen-2-
 sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-3-
 sulfonamid

AHCP-OH] in 15 ml Methanol, hydriert an 0,5 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand, filtriert, dampft ein und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 120° (Zers.).

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden imi-BOM-Derivate die übrigen in Beispiel 1 angegebenen Verbindungen sowie ferner:

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-anilid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-(o-sulfamoyl-anilid)
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-(p-sulfamoyl-anilid)
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-thienyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-thiazolyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(3-isoxazolyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4-pyridyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-pyrimidinyl)-amid, F. 192°
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-amid
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-amid.

Beispiel 3

Eine Lösung von 4,58 g 3-(H-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol [erhältlich durch Reaktion von BOC-Gly-AHCP-OH mit 3-(H-Ile-amino)-propan-1,2-diol zu 3-(BOC-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol und Abspaltung der BOC-Gruppe] in 60 ml CH₂Cl₂ wird mit 1,01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man 2,65 g BOC-Phe-OH, 1,35 g HOBT und eine Lösung von 2,06 g DCCl in 50 ml CH₂Cl₂ hinzu, rührt 14 Std. bei 4°, filtriert den ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol, F. 104-106°.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-OH und N⁴-(H-AHCP-Leu)-sulfanilamid das N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

Analog erhält man

N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-sulfanilamid
10 N⁴-(POA-Phe-Abu-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(ETOC-Phe-Ada-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(IPOC-Phe-Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(CBZ-Phe-Cal-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Acetyl-Phe-(N-im-Methyl-His)-AHCP-Leu)-sulfanilamid
15 N⁴-(ETNC-Phe-Ile-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(IPNC-Phe-Leu-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(MC-Phe-tert.-Leu-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(PBB-Phe-Met-AHCP-Leu)-sulfanilamid
20 N⁴-(4-Phenylbutyryl-Phe-α-Nal-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(2-Benzyl-3-phenylpropionyl-Phe-β-Nal-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Morpholinoacetyl-Phe-β-Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 192°
25 N⁴-(2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nbg-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nle-AHCP-Leu)-sulfanilamid
30 N⁴-(Propionyl-Phe-(N-Me-His)-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Butyryl-Phe-(N-Me-Phe)-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Isobutyryl-Phe-Phe-AHCP-Leu)-sulfanilamid
35 N⁴-(Cyclopentylcarbonyl-Phe-Pro-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Cyclohexylcarbonyl-Phe-Ser-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(Benzoyl-Phe-Thr-AHCP-Leu)-sulfanilamid
40 N⁴-(Phenyl-ethyl-Phe-Tic-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(2-Phenylpropionyl-Phe-Trp-AHCP-Leu)-sulfanilamid
N⁴-(3-Phenylpropionyl-Phe-Tyr-AHCP-Leu)-sulfanilamid
45 N⁴-(2-p-Fluorphenylpropionyl-Phe-Val-AHCP-Leu)-sulfanilamid.

Beispiel 5

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-OH und N⁴-(H-Leu)-sulfanilamid das N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

Analog erhält man:

N⁴-(BOC-Phe-β-Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 196°

N^ε-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-sulfanilamid
 5-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-thiophen-3-sulfonamid
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 115° (Zers.)
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on
 2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-aminomethyl)-3H-chinazolin-4-on
 2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-aminomethyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 188°
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

Beispiel 6

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH und 3-(H-Met-amino)-propan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-Met-amino)-propan-1,2-diol.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH und 3-Aminopropan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol, F. 104-106°.

Analog erhält man:

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Abu-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ala-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Cal-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-His-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Met-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Nle-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Phe-amino)-propan-1,2-diol

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Trp-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Tyr-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Val-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCH-Ile-amino)-propan-1,2-diol
 3-(SOC-Phe-Gly-Sta-Ile-amino)-propan-1,2-diol
 3-(BOC-Phe-Gly-AHPP-Ile-amino)-propan-1,2-diol.

Beispiel 8

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on in 20 ml 4N HCl in Dioxan wird 30 Min. bei 20° gerührt und dann eingedampft. Man erhält 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden BOC-Derivate:

3-(H-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol
 3-(H-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol
 N⁴-(H-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid
 N⁴-(H-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid

2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on.

Beispiel 9

Man löst 1 g 2-[1S-(CBZ-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on in 15 ml Ethanol, hydriert an 0,5 g 10 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar 3 Std. lang, filtriert, dampft ein und erhält nach chromatographischer Reinigung 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

Beispiel 10

Eine Lösung von 826 mg 2-[1S-(3-Oxo-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 1,43 g Na₂CO₃ · 10 H₂O in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser wird mit 70 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 14 Std. bei 20° gerührt. Das ausgefallene Oxim wird abfiltriert, getrocknet, in 10 ml Methanol gelöst und an 0,5 g Raney-Ni bei 20° und 5 bar hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft das Filtrat ein, trennt das erhaltene Gemisch an Kieselgel und erhält 2-[1S-(3S-Amino-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on [2-[1S-(BOC-

Phe-His-DACP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"]; daneben erhält man das 3R-Amino-Epimere.

Analog erhält man aus den entsprechenden Oxoverbindungen:

2-[1S-(BOC-Phe-His-DACH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-His-DAMH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on
 2-[1S-(BOC-Phe-His-DAPP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

Beispiel 11

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on in 500 ml Isopropanol wird mit 0,5 g isopropanol-leuchtem Raney-Nickel versetzt und 5 Std. gekocht. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on, F. 147-149°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 4 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Man lyophilisiert unter sterilen Bedingungen und verschließt steril. Jedes Injektionsglas enthält 500 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

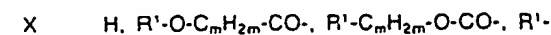
Man schmilzt ein Gemisch von 50 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on mit 10 g Sojalecithin und 140 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 250 mg Wirkstoff.

Ansprüche

1. Aminosäurederivate der Formel I



worin

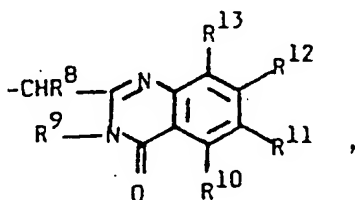


$C_mH_{2m}-CO-R^1-SO_2$ -oder $(R^1-C_mH_{2m}(T))_x-C_rH_{2r}-L$
 $(R^7-C_pH_{2p})-C_tH_{2t}-CO-$

Z 0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, Ile, Leu, tert.-Leu, Lys, Met, α Nal, β Nal, Nbg, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Tic, Trp, Tyr und Val.

E 0 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu, Met, Nle, Phe, Trp, Tyr und Val.

D $-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-C_2H_2-SO_2-R^{14}$, einen durch eine oder zwei $R^{14}-SO_2$ -Gruppen oder eine $R^{14}-CO$ -Gruppe oder eine $(R^{14})_2-PO$ -Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Atom substituierten Phenyl- C_7H_2 -, Furyl- C_7H_2 -, Thienyl- C_7H_2 -oder Pyridyl- C_7H_2 -Rest oder



R^1 , R^3 , R^7 und R^8

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen.

R^2 , R^5 und R^6

jeweils H oder A.

R^4 (H, OH), (H, NH_2) oder = O.

R^5 H, NH_2 , NHA oder NA_2 .

R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13}

jeweils H, Hal, OH, OA, NH_2 , SH, SA, SO_2NH_2 , CF_3 , CN, COOH oder COOA.

R^{14} OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl) $_2$ mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHA r oder NHHet.

L CH oder N.

T O, S, NH oder NA.

n 1 oder 2.

5 m, p, r und t
jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5.

x 0 oder 1.

10 y 0, 1 oder 2.

z 2, 3, 4, 5 oder 6

Ar unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF_3 , OH, H_2NSO_2 und/oder NH_2 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl.

20 Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O-und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF_3 , HO, O_2N , Carbonylsauerstoff, H_2N , HAN, A_2N , AcNH, AS, ASO, ASO_2 , HOOC, AOO, CN, H_2NCO , H_2NSO_2 , ASO_2NH , Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können.

30 Hal F, Cl, Br oder J.

Ac A-CO-, Ar-CO-oder A-NH-CO-.

35 -alkyl- eine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen und

A Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

40 worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können,

sowie deren Salze.

45 2.

a) 2-[1S-(BOC-Phe- β -His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on;

b) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on;

50 c) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on;

d) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on.

55 3. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden

Mittel in Freiheit setzt oder daß man eine Carbonsäure der Formel II



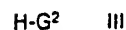
worin G^1

- (a) Z^1 ,
- (b) Z ,
- (c) $Z-W$,
- (d) $Z-W-E^1$,
- (e) $Z-W-E$

und

$W-NR^2-CHR^3-CR^4-(CHR^5)_n-CO$ -bedeuten

mit einer Aminoverbindung der Formel III



worin

G^2

- (a) $-Z^2-W-E-NR^6-D$,
- (b) $-W-E-NR^6-D$,
- (c) $-E-NR^6-D$,
- (d) E^2-NR^6-D ,
- (e) $-NR^6-D$,

$E^1 + E^2$ zusammen E und

$Z^1 + Z^2$ zusammen Z bedeuten

umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolyisierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, $R^4 = (H, OH)$ oder (H, NH_2) ein Aminoketosäurederivat der Formel I, $R^4 = O$, reduziert oder reaktiv aminiert und/oder einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihres physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung der reninabhängigen Hypertension oder des Hyperaldosteronismus.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.